Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen
Referent: Professor Dr. Hildebrandt

Lane Medical Library

Zur Systematik des Cardiazols

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Veterinärmedizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Elemer Stephan Buding
Tierarzt aus Lovrin (Banat)

1930

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen
Referent: Professor Dr. Hildebrandt

Zur Systematik des Cardiazols

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Veterinärmedizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Elemer Stephan Buding
Tierarzt aus Lovrin (Banat)

1930

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
zu Gießen

Referent: Professor Hildebrandt

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Band 157

In den Arbeiten von Mehl[1]) und Tartler[2]) war festgestellt worden, daß dem Coffein eine lähmende Komponente innewohnt. Diese Komponente addierte sich aber nicht zu der Medinalwirkung, denn mit Medinal vorbehandelte Tiere zeigten dieselbe Empfindlichkeit (Mortalität) gegen Coffein wie nicht vorbehandelte.

Im Gegensatz dazu dokumentierte sich das Cardiazol im weitesten Bereiche als ein reines Erregungsmittel.

Wenn diese Beobachtungen und Folgerungen richtig waren, so müßte man die tödliche Dosis von Coffein durch Cardiazol heraufsetzen können, mit anderen Worten: es müßte sich ein Antagonismus zwischen Cardiazol und Coffein ergeben.

Die Brauchbarkeit dieser Annahmen zu prüfen war Ziel dieser Arbeit.

Wichtige Fehlerquellen, wie Abkühlung, inkonstante Fütterung, wurden durch geeignete Maßnahmen nach Möglichkeit ausgeschaltet (s. Mehl[1])).

Das Coffein wurde als Coffeinum natriobenzoicum in 10%iger wässeriger Lösung subkutan gegeben.

Die Zahl der Versuchstiere mit Coffein und Medinal allein wurde erweitert. Wir geben hier die Resultate von Mehl zugleich mit unseren eigenen in der folgenden Tabelle wieder.

---

1) Mehl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 151, S. 41.

2) Tartler, Ebenda 1929, Bd. 143, S. 65.

Tabelle 1.

Mittel in mg/100 g Ratte		Zahl der Versuchstiere	Überlebende	Mortalität		Zahl der Tiere, die vor 12 Stunden starben
Coffein	Medinal			relativ in %	absolut	
35	20	8	8	—	—	—
40	20	12	7	42	5	4
45	20	26	9	65	17	11
50	20	19	—	100	19	16
55	20	2	—	100	2	2
60	20	2	—	100	2	2

Zuerst versuchten wir die Mortalität durch eine einmalige Cardiazolinjektion zu beeinflussen.

In den Versuchen, die wir in der folgenden Tabelle 2 niederlegen, erhielten die Ratten 1 mg Cardiazol pro 100 g Ratte, entsprechend den in dem Kopf der Tabelle angegebenen Zeiten.

Die Mortalität für Coffein allein ist die gleiche wie bei Coffein + Medinal.

Tabelle 2.

Injektion 1 mg Cardiazol pro 100 g Tier.

Coffein	Nach $1^1/_2$ Stunden			Nach 3 Stunden			Nach 6 Stunden		
	Zahl der Versuchstiere	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Zahl der Versuchstiere	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Zahl der Versuchstiere	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut
30	12	55	7	12	55	7	12	55	7
35	6	50	3	6	67	4	6	17	1
40	4	100	4	4	75	3	10	70	7
45	4	100	4	4	100	4	6	67	4

Aus Tabelle 2 ersehen wir, daß die Cardiazolinjektion auf die Mortalität sogar ungünstig wirkt. Der Tod der Tiere findet unter Krämpfen des Cardiazoltyps statt. Da unsere Cardiazoldosis weit unter der Krampfdosis blieb, ergibt sich eine Bahnung für die Cardiazolkrämpfe durch Coffein. Es erscheint also nach außen der Tod durch ein reines Erregungsmittel hervorgerufen.

Nach dieser Beobachtung wäre es möglich, daß man durch teilweise Dämpfung der erregenden Komponente des Coffeins, also durch Hemmung der Krämpfe, eine ausschließlich günstige Cardiazolwirkung erzielen kann. Dies gelingt durch Medinal, das die Krämpfe unterdrückt (Mehl). Auf die von uns vermutete Komponente des Coffeins ist dagegen Medinal ohne Einfluß, denn die Mortalitätskurve von Coffein wird durch

Medinal nicht verändert. Eine Voraussetzung unseres Verfahrens, nämlich die Auslöschung der Krampfwirkung einerseits und das Unverändertbleiben (keine Vertiefung!) der lähmenden Komponente des Coffeins andererseits, ist damit erfüllt, jedenfalls im Bereiche unserer Medinaldosierung.

Wir verfuhren hier wie Mehl, indem wir die Ratten mit Medinal vorbehandelten. Wir gaben grundsätzlich 1 mg Cardiazol. Die Injektionen nahmen wir anfangs in gewissen Zeitintervallen vor ($^1/_2$ Stunde). Wegen der rasch abklingenden Wirkung gingen wir dann dazu über, uns nach dem klinischen Bilde zu richten.

Die Tiere mit Coffein und Medinal lagen auf der Seite. Nach 1 mg Cardiazol wachten sie auf (also auch hier wirkt dies 1 mg Cardiazol dank der erregenden Komponente des Coffeins stärker, denn Tartler fand bei 1 mg Cardiazol noch kein Aufwachen). Nach etwa 8—12 Minuten trat wieder Seitenlage ein; wurden die Erscheinungen besonders von seiten der Atmung bedrohlich, so wurde wieder dieselbe Menge Cardiazol erneut injiziert. Die Zeit des Erwachens wurde bei späterer Injektion nicht länger, jedoch waren die Tiere munterer, so daß sie sogar Futter zu sich nahmen.

Im allgemeinen schwankte das Intervall zweier Cardiazolinjektionen zwischen 15 und 45 Minuten. Das zahlenmäßige Ergebnis legen wir in Tabelle 3 nieder.

Tabelle 3.

Mittel in mg/100 g Ratte			Zahl der Versuchstiere	Überlebende	Mortalität		Zahl der Tiere, die vor 12 Stunden starben
Coffein	Medinal	Cardiazol			relativ in %	absolut	
35	20	1	5	5	—	—	—
40	20	1	10	7	30	3	—
46	20	1	20	10	50	10	2
50	20	1	10	2	80	8	4
60	20	1	10	—	100	10	10

Wir sehen, daß die Mortalitätskurve der Cardiazoltiere jederzeit niedriger verläuft. Die Unterschiede sind an sich gering, gewinnen aber Beweiskraft dadurch, daß der Ausschlag immer dasselbe Vorzeichen hat[1]).

Eine Schwierigkeit in der Art der Versuche diente aber dazu, das zahlenmäßige Resultat zu verschlechtern. Die Beobachtung der Tiere

1) S. dazu Eichler, »Zur Pharmakologie der Hofmeisterschen Reihe«. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 154, S. 59.

konnte nur auf 12 Stunden ausgedehnt werden. Die Coffeinwirkung dauerte aber länger. Auch die Gefahr eines tödlichen Ausganges der Vergiftung blieb zu befürchten.

Um diese Schwierigkeit noch klarer herauszustellen, haben wir in der letzten Spalte der Tabellen 1 und 3 angegeben, wieviel Tiere in diesen 12 Stunden mit und ohne therapeutischen Eingriff zugrunde gingen. Man sieht, daß zum mindesten der Frühtod im weiten Ausmaße verhindert wird. Hier sind die Zahlen absolut eindeutig zugunsten der »Cardiazoltherapie«. Bei der Gabe von 60 mg Coffein zeigt sich nach den Tabellen anscheinend kein Erfolg durch Cardiazol. Hier spielt sich das Sterben unserer Versuchstiere innerhalb der Beobachtungszeit ab. Aber klinisch ist eine bedeutende Besserung zu sehen, denn auch diese Tiere wachen für eine bestimmte Zeit auf. Zahlenmäßig drückt sich der Cardiazoleffekt dadurch aus, daß die Zeit bis zum Tode von der Coffeininjektion vervielfacht wird.

Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß sich unsere Vorstellung bewährt. Als weitere Bestätigung für die Cardiazolwirkung als reines Erregungsmittel, auch zur Einordnung des Cardiazols in der Reihe der Analeptika, griffen wir auf das Pikrotoxin (Merck) zurück. Auch Wieland und Pulewka[1]) sowie Pulewka[2]) konnten feststellen, daß die tödliche Dosis von Pikrotoxin durch Schlafmittel heraufgesetzt wird. Es zeigte sich demnach auch hier ein ähnliches Verhalten, wie Mehl es mit Cardiazol fand.

Daß Pikrotoxin als Medikament nicht in Gebrauch kam, liegt daran, daß es keine therapeutische Breite besitzt. Nach unseren Versuchsanordnungen konnten wir die therapeutische Breite durch eine vorherige Medinalgabe vergrößern.

Die von uns angewandte Dosierung war 0,1 mg pro 100 g Ratte. Im übrigen versuchten wir ähnlich wie oben beim Cardiazol vorzugehen. Die erste Schwierigkeit zeigte sich darin, daß die Resorption sehr langsam erfolgt, so daß wir uns nicht nach dem klinischen Bilde richten konnten. Der Versuch mit den konstanten Zeitintervallen von 1—1½ Stunden schlug fehl. Die Tiere erwachten zwar nach der Pikrotoxingabe und waren munter. Jedoch wurde die Substanz außerordentlich langsam elidiert, so daß bei wiederholter Injektion schließlich die Menge Pikrotoxin so weit sich anreicherte, daß ein Pikrotoxintod unter den charakteristischen Pikrotoxinkrämpfen sicher eintrat.

1) Wieland und Pulewka, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 120, S. 174.

2) Pulewka, Ebenda S. 186.

Je weiter wir die Injektionen auseinander legten, desto günstiger wurde die Mortalitätskurve beeinflußt: So starben bei der Dosis von 45 mg Coffein von fünf Tieren nur zwei (davon eins in den ersten 12 Stunden), wenn wir die Injektion etwa alle 2 Stunden wiederholten.

Das günstigste Resultat erhielten wir bei einem Versuch mit einem Abstand von 3 Stunden zwischen den Pikrotoxininjektionen: neun Tiere erhielten Medinal + 50 mg Coffein. Von diesen neun Tieren starben nur drei.

Dieser Versuch genügt, um zu zeigen, daß man mit Pikrotoxin dasselbe erreichen kann wie mit Cardiazol. Das Ergebnis scheint hier sogar günstiger zu sein. Diese vorteilhaftere Wirkung kommt durch die Kumulation zustande. Z. B. wirkte die in der 12. Stunde gegebene letzte Injektion mindestens noch 3 Stunden nach.

Ohne weiteres kann man die beiden Substanzen nur qualitativ vergleichen. Das Quantitative muß in den Hintergrund treten, da wir bei der Pikrotoxindosierung bis nahe an die tödliche Dosis herangegangen sind, bei Cardiazol aber weit darunter blieben. Es ist anzunehmen, daß man bei Steigerung der Cardiazoldosis die Resultate verbessern könnte. Dieser Schluß ist besonders berechtigt nach den Versuchen von Tartler, bei denen schon 3 mg Cardiazol eine Ratte aus dem Medinalschlaf für dauernd erwecken konnten.

Um einen quantitativen Vergleich zu ermöglichen, wären noch sehr viele Versuche notwendig.

Wenn wir hier noch einige Worte der Kritik über die Verschiedenheit der therapeutischen Wirkung bei den hier untersuchten Substanzen anfügen dürfen, so möchten wir folgendes ausführen:

Pikrotoxin bewährt sich dadurch, daß es eine lange Wirkungszeit hat. Die Gefahr besteht in der Kumulation, der Nachteil in der langsamen Resorption. Man kann sich also nicht vom klinischen Bilde der Vergiftung bezüglich der Therapie leiten lassen.

Im Gegensatz dazu hat Cardiazol eine kurze Wirkungszeit und es findet keine Kumulation statt. Die rasche Resorption gestattet es, in der Therapie sich elastisch dem klinischen Bild anzupassen.

Der Nachteil des Cardiazols, das rasche Abklingen seiner Wirkung, wird in diesem Falle zur Tugend. Man fühlt sich dem Vergiftungsbilde des Coffeins gegenüber sicherer.

Im übrigen glauben wir, daß das Ziel der Arbeit, welches in der Einleitung gestellt wurde, sich erreichen ließ. Unter bestimmten Bedingungen können Cardiazol und Pikrotoxin Antagonisten des Coffeins sein.

Es ergibt sich daraus noch, wie schon angedeutet, zur Systematik des Cardiazols, daß es weder mit Kampfer noch mit Coffein gleichgesetzt werden darf. Es gehört zu der Gruppe derjenigen Substanzen, deren Repräsentant Pikrotoxin ist.

Zusammenfassung.

Unter bestimmten Bedingungen können Cardiazol und Pikrotoxin den Coffeintod von Ratten verhindern oder auf lange Zeit hinausschieben.

Cardiazol gehört in seiner Wirkung auf das Zentralnervensystem systematisch zur Gruppe des Pikrotoxins und nicht des Kampfers.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich Elemer Stephan Buding am 27. Januar 1904 zu Triebswetter (Tomnatic) Banat als deutscher Kolonistensohn des pensionierten Lehrers Eduard Buding und seiner Ehefrau Maria, geb. Frekot. Ich besuchte die Volksschulklassen meines Heimatortes, die Staatsoberrealschule und das deutsch-ungarische Staatslyceum in Temesvar (Banat), wo ich 1923 die Reifeprüfung bestand. Ich widmete mich nun dem Studium der Veterinärmedizin und zwar vom Wintersemester 1923/24 bis Wintersemester 1926 an der tierärztlichen Fakultät der Universität Leipzig. Von Wintersemester 1926/27 bis Wintersemester 1929/30 an der tierärztlichen Fakultät der Universität Gießen. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Wintersemester 1926/27 in Gießen ab. Nach bestandener tierärztlicher Fachprüfung im Wintersemester 1929/30 war ich im Pharmakologischen Institut der Universität Gießen mit vorliegender Arbeit beschäftigt.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.